

Rec'd PCT/PTO 11 FEB 2005

PCT/JP03/11204

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

02.09.03

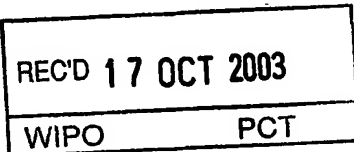
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 9月 5日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-260376  
[ST. 10/C]: [JP2002-260376]

出 願 人  
Applicant(s): 東レ・ファインケミカル株式会社

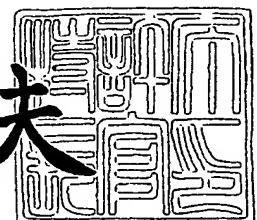


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月 2日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 51E17030-A

【提出日】 平成14年 9月 5日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D295/00

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市港区大江町 9 番地の 1 東レ株式会社名  
                          古屋事業場内

    【氏名】 森本 正雄

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市港区大江町 9 番地の 1 東レ株式会社名  
                          古屋事業場内

    【氏名】 佐藤 治代

【特許出願人】

    【識別番号】 000003159

    【氏名又は名称】 東レ株式会社

    【代表者】 榊原 定征

    【電話番号】 052-613-5254

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005186

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

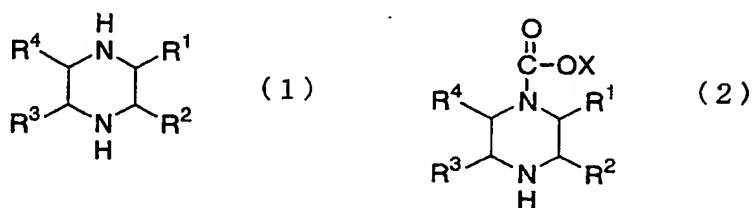
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピペラジン誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1) で表されるピペラジン誘導体を、オキシカルボニル化させて、一般式 (2)

【化 1】



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1～4のアルキル基、iii) 炭素数1～4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシル基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基のいずれかを示し、式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数1～4のアルケニル基、iii) 炭素数1～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基、v) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示すが、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ の全てが水素原子である場合を除く。) で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造するに際し、水分率が15重量%以下の有機溶媒を用いることを特徴とするピペラジン誘導体の製造方法。

【請求項 2】 一般式 (3) あるいは一般式 (4)

【化 2】



(式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数1～4のアルケニル

基、iii) 炭素数1～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、v) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを、式中Yはハロゲン原子を示す。) で表される反応剤を用いることを特徴とする請求項1記載のピペラジン誘導体の製造方法。

【請求項3】 一般式(1) および一般式(2) における $R^2$ が、メチル基であることを特徴とする請求項1または2記載のピペラジン誘導体の製造方法。

【請求項4】 一般式(2) におけるXが、*t*-ブチル基またはベンジル基であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載のピペラジン誘導体の製造方法。

【請求項5】 一般式(3) あるいは一般式(4) で表される反応剤が、クロロ炭酸ベンジルまたはジ*t*-ブチルジカーボネートであることを特徴とする請求項2～4のいずれか1項記載のピペラジン誘導体の製造方法。

【請求項6】 有機溶媒が、アルコールであることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項記載のピペラジン誘導体の製造方法。

【請求項7】 一般式(1) および一般式(2) における $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル基であり、一般式(1) および一般式(2) で表される化合物が、光学活性体であることを特徴とする請求項1～6のいずれか1項記載の2-メチルピペラジン誘導体の製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化させて、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造する方法に関する。

##### 【0002】

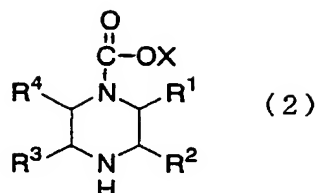
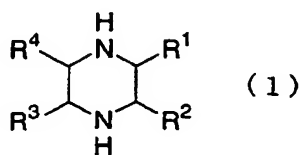
#### 【従来の技術】

アミノ基をオキシカルボニル化させる反応は、種々の方法が知られている。その反応方法として、一般式(1) で表されるピペラジン誘導体を、オキシカルボ

ニル化させて、一般式 (2)

【0003】

【化3】



【0004】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1～4のアルキル基、iii) 炭素数1～4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシル基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基を示し、式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数1～4のアルケニル基、iii) 炭素数1～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、v) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示すが、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>の全てが水素原子である場合を除く。) で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造する方法として、有機溶媒-水の混合溶媒中、アルカリ条件下で2相系反応を行う、いわゆるSchotten-Baumannの方法が採用される。これらの詳細な反応条件は、非特許文献1や非特許文献2に記載されている。例えば、前者では炭酸ナトリウム水溶液中でクロロ炭酸ベンジルによるベンジルオキシカルボニル化(Z化)を行っている。また、後者では中の実験例では、カナマイシンA硫酸塩のアミノ基に対して1.3eq.のZ-C1を使ってZ化を実施している。その反応溶媒は、メタノール/水=17/83(重量比)の混合溶媒である。その収率は64%と低いものであった。

【0005】

一方、特許文献1では、参考例10において、2-メチルピペラジンに対して

0.25モル倍のZ-C1を用い、工業的には一般設備における実施が困難な-78℃の極低温下、ジクロロメタン溶媒中で実施している。この場合、Z-C1による副反応を抑制するため、Z-C1よりも基質である2-メチルピペラジンも多く使用し、極低温下で実施しているが、収率はZ-C1に対して85%、基質に対して21%であった。光学活性体のような高価な基質を用いる場合には、基質/Z-C1のモル比が1より大きい方法は経済的に不利である。さらには、非特許文献3では、N-メシル-N-アシルアニリン誘導体を用いたアシル化、特にZ化、ベンゾイル化、tert-ブトキシカルボニル化(Boc化)等を実施しているが、オキシカルボニル化剤を別途合成する必要があり、工業的には効率的な方法とは言い難い。

#### 【0006】

##### 【特許文献1】

特開2001-328938号公報

##### 【非特許文献1】

Protective Groups in Organic Synthesis" (JOHN WILEY & SONS, New York, 1980) p. 218

##### 【非特許文献2】

有機化学実験のてびき4-合成反応 [I I] - (化学同人, 1990) p. 24

##### 【非特許文献3】

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2973 (1998)

#### 【0007】

##### 【本発明が解決しようとする課題】

そこで、水に易溶性のピペラジン誘導体を、成書に示された液-液2相系の方法で反応させた場合、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体は50%以下と低収率となり、原料ピペラジンの2個の窒素原子の両方ともにオキシカルボニル基が置換した副生物が目的のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体よりも多く生成することが判明した。そのため、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の簡便で高収率な製造法の創出が求められていた。本発明の目的は、ピペラジン誘導

体をオキシカルボニル化させてオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を高収率で製造する方法を提供することにある。

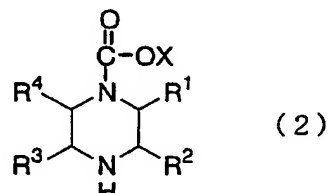
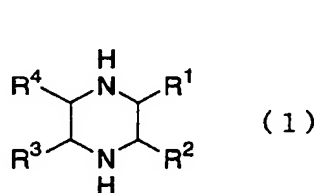
# 【0008】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者等は、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化させて、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造法について鋭意検討し、本発明を完成させた。すなわち、本発明は、一般式（1）で表されるピペラジン誘導体を、オキシカルボニル化させて、一般式（2）

# 【0009】

## 【化4】



# 【0010】

（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一であっても異なっても良く、i）水素原子、ii）炭素数1～4のアルキル基、iii）炭素数1～4のアルコキシ基、iv）ハロゲン基、v）カルボキシ基、vi）カルバモイル基、vii）アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基を示し、式中Xは、i）炭素数1～4のアルキル基、ii）炭素数1～4のアルケニル基、iii）炭素数1～4のアルキニル基、iv）芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、v）芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示すが、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ の全てが水素原子である場合を除く。）で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造するに際し、水分率が15重量%以下の有機溶媒を用いることを特徴とするピペラジン誘導体の製造方法である。ここで、本発明におけるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体には、ラセミ体および光学活

性体が含まれる。

【0011】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0012】

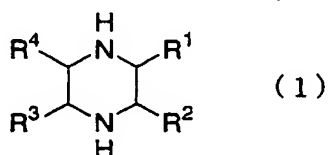
本反応の具体的な方法を例示する。

【0013】

本発明で用いる一般式 (1)

【0014】

【化5】



【0015】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1～4のアルキル基、iii) 炭素数1～4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシ基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基のいずれかを示すが、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の全てが水素原子である場合を除く。) で表されるピペラジン誘導体は、1～4つの置換基で置換されたピペラジン誘導体であり、それらの具体例として、2-メチルピペラジン、2-エチルピペラジン、2,3-ジメチルピペラジン、2-メトキシピペラジン、2-イソプロポキシピペラジン、2-メトキシ-5-n-ブトキシピペラジン、2-クロロピペラジン、2-ブロモピペラジン、2,6-ジクロロピペラジン、2-メチル-3-クロロピペラジン、2-ピペラジンカルボン酸、2-エチル-3-ピペラジンカルボン酸、2-tert-ブチル-3-ピペラジンカルボン酸、2-ピペラジンカルボキサミド、2-エチル-3-ピペラジンカルボキサミド、2-tert-ブチルカルボキサミド



、3-メトキシ-2-tert-ブチルカルボキサミド、2-n-ブチルカルボキサミドなどを例示することができるが、好ましくは、ピペラジン、2-メチルピペラジン、2-エチルピペラジン、2,3-ジメチルピペラジンであり、より好ましくは、2-メチルピペラジンである。また、それらはいずれも、ラセミ体、光学活性体のいずれでもよい。

#### 【0016】

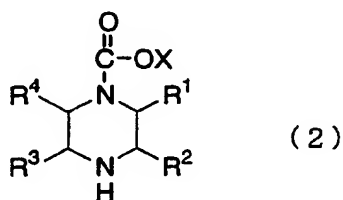
また、ピペラジン誘導体は、フリーの状態であっても良く、また塩を形成していても良い。例えば、酒石酸塩、p-、p'-ジトルオイル酒石酸 (PTTA) 塩、o-、o'-ジトルオイル酒石酸 (OTTA) 塩、ジベンゾイル酒石酸 (DBTA) 塩、p-、p'-ジアニソイル酒石酸 (DATA) 塩等の酒石酸類、安息香酸塩、3,5-ジニトロ安息香酸塩、1,3-ベンゼンジカルボン酸塩等の安息香酸類、フェノール、ニトロフェノール、レゾルシノール、カテコール等のフェノール塩、塩酸、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、四塩化銅塩、四臭化銅塩、三塩化コバルト塩等の金属ハロゲン化物塩などを例示できるが、好ましくは酒石酸およびその誘導体との塩である。

#### 【0017】

次に、本発明において得られるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体は、一般式 (2)

#### 【0018】

#### 【化6】



#### 【0019】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1~4のアルキル基、iii) 炭素数1~4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシ基、vi) カルバモイル基、vii) アル

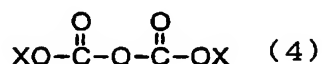
キル基の炭素数が 1～4 の N-アルキルカルバモイル基のいずれかを示し、式中 X は、i) 炭素数 1～4 のアルキル基、ii) 炭素数 1～4 のアルケニル基、iii) 炭素数 1～4 のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、v) 芳香環が、無置換、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示すが、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>の全てが水素原子である場合を除く。) で表されるが、X は t-ブチル基またはベンジル基が好ましい。具体例としては、1-メトキシカルボニルピペラジン、1-メトキシ-2-メチルピペラジン、1-メトキシ-3-メチルピペラジン、2-エチル-1-メトキシカルボニルピペラジン、1-エトキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン、1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジメチルピペラジン、1-tert-ブトキシ-2-メトキシ-3-メチルピペラジン、1-ビニルオキシカルボニルピペラジン、1-ビニル-2-メチルピペラジン、1-ビニル-3-メチルピペラジン、1-アリルオキシカルボニルピペラジン、1-アリル-2-メチルピペラジン、1-アリル-3-メチルピペラジン、1-メチルプロピニルオキシカルボニルピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニルピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-ベンジルオキシ-3, 5-ジメチルピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メトキシピペラジン、1-(p-メチルフェニルメチル)オキシカルボニルピペラジン、1-(p-メチルフェニルメチル)オキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-フェノキシカルボニルピペラジン、1-フェノキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-フェノキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-フェノキシカルボニル-2, 5-ジメチルピペラジンなどを挙げることができる。それらの化合物は、一般式 (1) から合成され、ラセミ体、光学活性体のいずれでもよい。

【0020】

オキシカルボニル化する際に用いる反応剤としては、” Protective Groups in Organic Synthesis” (JOHN WILEY & SONS, New York, 1980) に記載のものを  
用いることができる。具体的には、一般式 (3) または一般式 (4)

【0021】

【化7】



【0022】

(式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数1～4のアルケニル基、iii) 炭素数1～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、v) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示す。) で表される構造をしており、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ビニル、クロロ炭酸アリル、クロロ炭酸フェニル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸p-ブロモベンジルなどで代表されるクロロ炭酸エステルやジメチルジカーボネート、ジエチルジカーボネート、ジ-tert-ブチルジカーボネート (DiBoc)、ジフェノキシジカーボネート、ジベンジルオキシジカーボネートなどのジカーボネートエステルを挙げることができるが、好ましくは、クロロ炭酸ベンジルやクロロ炭酸エチルなどのクロロ炭酸エステル類、およびジ-tert-ブチルジカーボネート (DiBoc) である。

【0023】

その添加量は、通常原料ピペラジン誘導体に対して、0.9～1.2モルが用いられるが、好ましくは0.95～1.1モルであり、さらに好ましくは0.98～1.05モルである。1モル以上の場合、反応剤がピペラジン誘導体の2個の窒素と結合する可能性があるし、1モル未満の場合、ピペラジン誘導体が未反応原料として残る可能性がある。したがって、使用量は、目的に応じて変更するのが好ましい。

## 【0024】

添加条件に、特に制限はないが、一般には温度 $-25 \sim 60^{\circ}\text{C}$ の範囲で滴下されるが、好ましくは $-10 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $-5 \sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲である。添加時間は温度に応じて調整すれば良く、特に制限されるものではないが、通常、2～12時間である。

## 【0025】

反応に用いる有機溶媒は、水に溶解しても、溶解しなくても良いが、 $20^{\circ}\text{C}$ における水との相互溶解度が1重量%以上であるものが好ましい。

## 【0026】

さらに、有機溶媒の水分率が15重量%以下であることが重要である。水分率が15重量%を越えると、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化して得られるオキシカルボニルピペラジン誘導体の反応収率が著しく低下するため問題がある。

## 【0027】

また、反応に用いる有機溶媒の水分率は、一般にはカールフィッシャー水分計を用いて求めることができる。

## 【0028】

本発明で用いる水分率とは、有機溶媒中に均一に溶解している水分のみの割合を意味するのではなく、有機溶媒から分液して2相系を形成している水分の割合も意味している。例えば、水-トルエン系、水-1-ブタノール系など水が下層に、有機溶媒が上層に分かれて存在する場合も含まれる。その場合、上下各層の水分率を別個に測定し、 $(\text{有機溶媒の水分率}) = 100 \times (\text{上層の水分率} \times \text{上層の重量} + \text{下層の水分率} \times \text{下層の重量}) / (\text{上層の重量} + \text{下層の重量})$  からなる算出式にしたがって有機溶媒の水分率を算出することが可能である。

## 【0029】

有機溶媒の具体例として、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、イソペンタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、1, 4-ジオ

キサン、1, 3-ジオキサン、メチル-*tert*-ブチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-ペンタノン、3-ペンタノンなどのケトン類、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレンなどの芳香族炭化水素類、ペンタン、*n*-ヘキサン、イソヘキサン、シクロヘキサン、オクタンなどの脂肪族炭化水素を用いることができるが、好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、イソペンタノールなどのアルコール類、および、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-*n*-プロピルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジオキサン、メチル-*tert*-ブチルエーテルなどのエーテル類であり、より好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、イソペンタノールなどのアルコール類であり、さらに、好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノールなどの低級アルコール類である。ここで用いる溶媒類は単独で用いても良く、また複数の有機溶媒同士の混合溶媒として用いても良い。また、水を含んだ溶媒は、均一溶液であっても、相分離していても構わないが、均一溶液の状態である方がより好ましい。

#### 【0030】

有機溶媒の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、反応剤を添加する前のピペラジン誘導体の濃度が、5～20重量%になるように使われる。

#### 【0031】

こうして得たオキシカルボニルピペラジン誘導体は、反応液中では塩を形成している場合が多く、濃縮等により析出した塩を濾過により回収することでも、さらにはアルカリ条件下で抽出することによりフリーの状態で回収することもできる。

#### 【0032】

本発明の方法は光学活性な一般式(1)を原料とし、光学活性な一般式(2)

を得る際に適している。

### 【0033】

かくして得たピペラジン誘導体は、医薬品の原料等として有用な化合物である。

### 【0034】

#### 【実施例】

以下に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

### 【0035】

なお、反応液中の生成物含量および主な副生物含量の分析および生成物の光学純度は、それぞれ異なった分析条件の液体クロマトグラフィーにより行い、光学純度はR-体ピークとS-体ピークの面積比から算出した。S体が選択的に生成する場合は、次式にしたがって算出される。

### 【0036】

$$\text{光学純度 (\% e e. )} = \frac{(\text{S体ピーク的面積値} - \text{R体ピーク的面積値})}{(\text{R体ピーク的面積値} + \text{S体ピーク的面積値})} \times 100$$

ここで、2-メチルピペラジンのZ化反応時の分析条件を以下に示した。

### 【0037】

#### <含量分析>

機種 島津LC-10Vp  
カラム CAPCELLPAK C18, 120 Å, 5 μm, 4.6mm×250mm (資生堂)  
移動相 5mM SDSaq. (pH2.5, with H3PO4) / CH3CN  
= 69 / 31 (0-15 min.), 55 / 45 (25-40 min.)  
流量 1.0 ml / min  
温度 40 °C  
検出器 UV (210 nm)

#### <光学純度分析>

機種 島津LC-10Vp

カラム Mightysil RP18 GP, 4.6mm×150mm (関東化学)

移動相 0.03%NH<sub>3</sub>aq. (pH4.7, with AcOH) / CH<sub>3</sub>CN  
= 67 / 33 (v / v)

流量 1.0 ml / min

温度 40 °C

検出器 UV (243 nm)

#### サンプル前処理

50mlメスフラスコに1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン約0.1g相当のサンプルを採取し、アセトニトリルを用いて標線まで希釈する。次に、この溶液の内、0.3mlを5mlサンプル瓶に採取し、p、p'-ジトルオイル酒石酸無水物 (D-PTAN) 溶液1.5mlを添加し、攪拌後、70℃の温浴で1h静置する。その後、2%リン酸水0.5mlを添加し、10分間静置する。

#### 【0038】

有機溶媒の水分率は、カールフィッシャー水分計を用いて測定した。

#### 【0039】

##### 実施例1

100ml四つ口フラスコにラセミ体の2-メチルピペラジン5.0 (= 0.0499モル) gを取り、1-ブタノール44g (水分率0.05重量%) を加え、溶解させた。その溶液を0℃まで冷却後、クロロ炭酸ベンジル8.47g (= 0.0489モル, 純度98.5重量%; HPLC定量分析) を液温が0~8℃の範囲で滴下した。その後、0℃で2時間攪拌し、そのスラリーに水を添加して均一溶液にした後、反応液を採取し、内標法 (内標: アニソール) により定量した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、83.9% (対2-メチルピペラジン) であった。この反応液をさらに25℃で12時間攪拌させた場合、反応収率は85.1%であった。

#### 【0040】

##### 実施例2

実施例1において、ラセミ体の2-メチルピペラジンを光学活性 (S) - 2-メチルピペラジン (光学純度: 99.5% ee.) に変える以外は、実施例1と

同様の方法にて反応を実施した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、84.6% (対2-メチルピペラジン) であり、その光学純度は、99.5% ee. で、光学純度の低下も起こっていなかった。

#### 【0041】

##### 実施例3

実施例1において、溶媒を1-ブタノール44gから水4g、1-ブタノール40gの混合溶媒（水分率9.1重量%）に変える以外は、実施例1と同様の方法で反応を実施した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、72.9% (対2-メチルピペラジン) であった。

#### 【0042】

##### 比較例1

実施例1において、溶媒を1-ブタノール44gから水9g、1-ブタノール35gの混合溶媒（水分率20.5重量%）に変える以外は、実施例1と同様の方法で反応を実施した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、59.6% (対2-メチルピペラジン) であった。

#### 【0043】

##### 比較例2

実施例1において、溶媒を1-ブタノール44gから水22g、1-ブタノール22gの混合溶媒（水分率50重量%）に変える以外は、実施例1と同様の方法で反応を実施した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、33.6% (対2-メチルピペラジン) であった。

#### 【0044】

##### 実施例4

実施例1において、溶媒を1-ブタノール44gからエタノール（水分率0.06重量%）44gに変える以外は、実施例1と同様の方法で反応を実施した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、83.4% (対2-メチルピペラジン) であった。

#### 【0045】



### 比較例 3

実施例 3 において、溶媒をエタノール 44 g から水 22 g、エタノール 22 g の混合溶媒に変える以外は、実施例 3 と同様の方法で反応を実施した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、37.7% (対 2-メチルピペラジン) であった。

### 【0046】

### 実施例 5

実施例 1 において、2-メチルピペラジン 5.0 g (=0.0499 モル) を (S)-2-メチルピペラジン・D-酒石酸塩 12.5 g (2-メチルピペラジンとして、5.0 g, =0.0499 モル) に変える以外は、実施例 1 と同様に反応を行った。ただし、熟成は、25℃で12時間攪拌とした。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、85.9% (対 2-メチルピペラジン) であった。

### 【0047】

### 比較例 4

実施例 4 において、溶媒を1-ブタノール 44 g から、水 9 g、1-ブタノール 35 g の混合溶媒 (水分率 20.5 重量%) に変える以外は、実施例 4 と同様に反応を行った。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、71.1% (対 2-メチルピペラジン) であった。

### 【0048】

### 比較例 5

実施例 4 において、溶媒を1-ブタノール 44 g から、水 18 g、1-ブタノール 27 g の混合溶媒 (水分率 40.0 重量%) に変える以外は、実施例 4 と同様に反応を行った。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、51.6% (対 2-メチルピペラジン) であった。

### 【0049】

### 【発明の効果】

本発明によれば、穏和な条件、且つ簡便な設備を用いて、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化させてオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を高収率で製

造することができる。

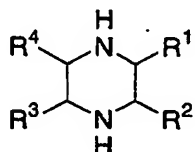
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

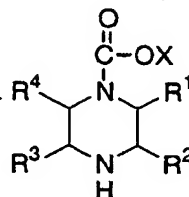
【課題】 ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化する。

【解決手段】 一般式 (1) で表されるピペラジン誘導体から、一般式 (2)

## 【化 1】



(1)



(2)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、炭素数1～4のアルキル基などを示し、式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数1～4のアルケニル基、iii) 炭素数1～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、v) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基を示す。) で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造するに際し、水分率が15%以下の有機溶媒を用いる。

【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届

【整理番号】 93A01150-B

【提出日】 平成15年 8月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2002-260376

【承継人】

【識別番号】 000187046

【氏名又は名称】 東レ・ファインケミカル株式会社

【代表者】 戸田 憲男

【承継人代理人】

【識別番号】 100104950

【弁理士】

【氏名又は名称】 岩見 知典

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066420

【納付金額】 4,200円

【提出物件の目録】

【物件名】 譲渡証書 1

【提出物件の特記事項】 譲渡証書は、手続補足書に添付して提出する。

【包括委任状番号】 0310931

【ブルーフの要否】 要

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-260376
受付番号	50301310734
書類名	出願人名義変更届
担当官	田丸 三喜男 9079
作成日	平成15年 9月22日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【承継人】

【識別番号】	000187046
【住所又は居所】	千葉県浦安市美浜一丁目8番1号
【氏名又は名称】	東レ・ファインケミカル株式会社

## 【承継人代理人】

【識別番号】	100104950
【住所又は居所】	滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 知的財産部内
【氏名又は名称】	岩見 知典

特願 2 0 0 2 - 2 6 0 3 7 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 1 5 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号

氏 名

東レ株式会社

2. 変更年月日

2 0 0 2 年 1 0 月 2 5 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号

氏 名

東レ株式会社

特願 2 0 0 2 - 2 6 0 3 7 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 7 0 4 6 ]

1. 変更年月日

2 0 0 2 年 5 月 1 0 日

[変更理由]

住所変更

住 所

千葉県浦安市美浜一丁目 8 番 1 号

氏 名

東レ・ファインケミカル株式会社